

De valkuilen van subgroepanalyses

Als klinici vragen we ons af of de resultaten van klinische trials van toepassing zijn op onze eigen patiënten. Kunnen we hetzelfde effect verwachten bij al onze patiënten die aan de inclusiecriteria van een studie voldoen? Of is het effect verschillend voor subgroepen van patiënten? Aan de hand van die informatie kunnen we immers de behandeling voorbehouden aan die patiënten die de meeste baat hebben bij de interventie. In veel studies met grote onderzoekspopulaties rapporteren de auteurs daarom ook resultaten van subgroepanalyses. Een voorbeeld is de CHARISMA-studie^{1,2}, waarin men geen voordeel zag van een behandeling met de combinatie van clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in de totale onderzoekspopulatie. Maar in de subgroepanalyse vond men wel een effect bij mensen die een cardiovasculair incident hadden doorgemaakt (en niet bij mensen met belangrijke risicofactoren zonder cardiovasculair incident). Evenzo stelde men in de GAIT-studie in de totale onderzoekspopulatie van patiënten met gonartrose geen effect vast van glucosamine en chondroïtine op de pijn. In een analyse van de subgroepen volgens ernst van de pijn vond men wel een voordeel bij patiënten met matige tot ernstige pijn^{3,4}.

Die bevindingen kunnen we niet meteen naar de praktijk vertalen. We moeten voorzichtig blijven bij het interpreteren en gebruiken van resultaten van subgroepanalyses. De uitkomsten moeten namelijk aan een aantal belangrijke voorwaarden voldoen. Ten eerste moeten de subgroepanalyses ingebouwd zijn in het protocol van een studie. Alleen op die manier kan men ervoor zorgen dat de randomisatie bewaard blijft en de groepen groot genoeg zijn. Tevens moet men duidelijk beschrijven waarom men een subgroepanalyse doet en waarom men verwacht dat het effect verschillend zal zijn voor specifieke groepen patiënten^{5,6}. De observatie in de ISIS-2-studie dat aspirine bij patiënten na een myocardinfarct alleen effectief is bij personen die onder een specifiek teken van de dierenriem zijn geboren, illustreert hoe belangrijk het toeval is bij der-

gelijke analyses. Daarnaast is het belangrijk dat de power van de studie is afgestemd op de geplande subgroepanalyses⁶. Zoals de auteurs in commentaren bij de genoemde studies opmerken, moeten we conclusies op basis van subgroepanalyses altijd met enige reserve bekijken^{7,8,9}. Om het resultaat op een studie-eindpunt statistisch significant te noemen, eisen we over het algemeen een p-waarde <0,05. De kans dat het gevonden resultaat aan toeval te wijten is, moet dus kleiner zijn dan 5%. Voor de resultaten van subgroepanalyses moeten we veel strenger zijn. Het toeval speelt daar immers een veel grotere rol^{5,6}. Dat auteurs daar niet altijd rekening mee houden, blijkt uit de CHARISMA-studie¹. In de subgroep van patiënten met een bestaande cardiovasculaire pathologie is het relatieve risico van een nieuw ernstig cardiovasculair incident 0,88 (95% BI 0,77 tot 0,998; p=0,046). Dat lijkt statistisch significant, maar is het niet! De grens voor statistische significantie ligt in subgroepanalyses bij een veel lagere p-waarde. Men moet de algemeen aanvaarde grens van 5% delen door het product van het aantal subgroepanalyses en het aantal eindpunten dat men evalueert^{7,10,11}. Als men er, zoals in deze studie, 20 uitvoert, is het resultaat pas significant bij een p-waarde van 0,0025⁹. Die drempel is lager dan de gevonden p-waarde (0,046). Het effect in deze subgroep van de CHARISMA-studie mag dus niet significant genoemd worden.

In veel gevallen worden subgroepen pas ingedeeld bij het analyseren van de studie. Dergelijke post-hocanalyses moeten met nog meer reserve bekeken worden. Statistische toetsen zijn dan niet betrouwbaar en eventuele significantie heeft geen enkele betekenis¹¹. Subgroepanalyses zijn aantrekkelijk en kunnen voor de kliniek ook belangrijke praktische informatie geven, maar ze kunnen ons ook misleiden. De resultaten ervan moeten we de juiste waarde toekennen: ze beschouwen als zuiver hypothesevormend.

P. Chevalier en M. van Driel

Literatuur

1. Bhatt D, Fox K, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
2. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
3. Clegg D, Reda D, Harris C, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
4. Chevalier P. Glucosamine en/of chondroïtine voor gonartrose? *Minerva* 2006;5(5):148-50.
5. Parker A, Naylor D. Subgroups, treatment effects, and baseline risks: some lessons from major cardiovascular trials. *Am Heart J* 2000;139:952-61.
6. Rothwell PM. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365:176-86.
7. Lagakos S. The challenge of subgroup analyses – Reporting without distorting. *N Engl J Med* 2006;354:1667-9.
8. Pfeiffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 354:1744-5.
9. Hochberg M. Nutritional supplements for knee osteoarthritis – Still no resolution. *N Engl J Med* 2006;354:858-60.
10. Assmann S, Pocock S, Enos L, Kasten L. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000;355:1064-9.
11. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler H. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991;266:93-8.

Een ACE-inhibitor of angiotensine-II-antagonist ter preventie van diabetes?

Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-6.

Duiding: P. Sunaert, T. Christiaens, L Feyen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus placebo en andere antihypertensiva ter preventie van diabetes mellitus type 2?

Achtergrond

Verschillende grote prospectieve studies toonden onverwacht aan dat patiënten behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist minder diabetes mellitus type 2 ontwikkelden.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Cochrane Library, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Review of Effects en de referentielijsten van artikels. Ook resumés van nationale vergaderingen kwamen in aanmerking.

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde en gecontroleerde studies bij patiënten met hypertensie of minstens één andere cardiovasculaire risicofactor, waarin een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist vergeleken werd met een placebo of een ander antihypertensivum, kwamen in aanmerking. Bovendien moest de incidentie van nieuw gediagnosticeerde diabetes gerapporteerd zijn in zowel de interventie- als in de controlegroep en moest de studie minstens één jaar duren. Twaalf studies (zeven met ACE-inhibitoren en vijf met angiotensine-II-receptorantagonisten) met een gemiddelde follow-up van één tot 6,1 jaar werden geïncludeerd.

BESPREKING

Vraagstelling en methodologie

In tien van de twaalf opgenomen studies worden in de groep behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist significant minder nieuwe gevallen van diabetes vastgesteld tijdens de duur van het onderzoek (zie tabel op www.minerva-ebm.be). Die trend wordt bevestigd door deze meta-analyse en andere publicaties¹. Daaruit trekken de auteurs de conclusie dat het opstarten van een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist overwogen moet worden bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes.

Bestudeerde populatie

In alle studies samen werden 116 220 (392 tot 33 357) patiënten opgenomen, van wie 72 333 zonder diabetes. Twee studies (samen ongeveer 12 000 patiënten) includeerden uitsluitend patiënten met hartfalen.

Uitkomstmeting

Het risico op nieuw gediagnosticeerde diabetes in de verschillende studies werd gepoold volgens het random effects-model.

Resultaten

Bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist was de incidentie van nieuw gediagnosticeerde diabetes gereduceerd met 25% (RR 0,75; 95% BI 0,69 tot 0,82): van 17,4 naar 14,3 per 1 000 patiëntjaren. De risicoreductie varieerde van 4% tot 87% in de verschillende studies (in twee studies was de reductie niet significant).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het opstarten van een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist ter preventie van diabetes overwogen moet worden bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes (metabool syndroom, hypertensie, gestoorde nuchtere glycemie, familiale voorgeschiedenis van diabetes, obesitas, hartfalen en coronair lijden).

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

Daarmee gaan de auteurs echter een stap te ver. De vraagstelling van de meta-analyse omtrent de effectiviteit van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten ter preventie van diabetes kan niet beantwoord worden met de evidentie die momenteel voorhanden is. Het optreden van diabetes (effect van de interventie) is in geen van de vermelde onderzoeken het primaire eindpunt en enkel in de ALPINE- en in de VALUE-studie werd het als een secundair eindpunt gedefinieerd. In alle andere onderzoeken zijn de gegevens afkomstig van een post-hocanalyse. Op zich is dat geen probleem, bijvoorbeeld voor het poolen van



bijwerkingen, maar om belangrijke beleidsadviezen te formuleren is het minder aangewezen. Bovendien zijn de diagnostische criteria voor diabetes niet in alle onderzoeken gelijk. Gegevens uit een eerder gepubliceerde systematische review tonen belangrijke verschillen². Ook de bestudeerde populaties verschillen sterk van elkaar: van nieuw gediagnosticeerde hypertensiepatiënten met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar tot hoogbejaarde patiënten en patiënten met symptomatisch hartfalen. Daardoor is het onduidelijk bij wie men de interventie moet opstarten.

Dat blijkt ook uit de conclusie van de auteurs. Zij formuleren het indicatiegebied zeer breed: patiënten met metabool syndroom, hypertensie, gestoorde nuchtere glycemie, familiale voorgeschiedenis van diabetes, obesitas, hartfalen of coronair lijden. Nog een belangrijk gegeven is dat de opzet van de studies verschilt. Vijf studies zijn placebogecontroleerd. De andere vergelijken het effect van de ACE-inhibitor of angiotensine-II-receptorantagonist met één of de combinatie van twee andere klassen antihypertensiva. Een vergelijking met andere antihypertensiva geeft niet dezelfde informatie als een vergelijking met een placebo.

Klinische relevantie

Op basis van deze argumenten beperken we de conclusie van de meta-analyse beter tot een bevestiging van de trend dat bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist minder vaak nieuwe gevallen van diabetes worden gediagnosticeerd. Het is momenteel niet duidelijk wat ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten precies doen. Wordt diabetes voorkomen of wordt het optreden van diabetes slechts uitgesteld? Mogelijke verklaringen voor het effect op het glucosemetabolisme zijn nog hypothetisch. Er is niet aangetoond dat het uitstellen van diabetes uiteinde-

lijk ook leidt tot een reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Men heeft wel aangetoond dat diuretica, β -blokkers, ACE-inhibitoren, angiotensine-II-receptorantagonisten en calciumantagonisten bij hypertensiepatiënten leiden tot een vergelijkbare reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, mits dezelfde bloeddrukdaling wordt bereikt. Niet zozeer het soort antihypertensivum, maar de mate van bloeddrukdaling die men bereikt, is van belang. Het opstarten van een laag gedoseerd diureticum blijft de eerste stap in de behandeling van hypertensiepatiënten, tenzij comorbiditeit een andere keuze motiveert^{3,4}. Ook in de recent gepubliceerde DREAM-studie kon men voor ramipril geen statistisch significant effect op het ontstaan van diabetes aantonen⁵.

Niet-medicamenteuze aanpak

Twee goed opgezette, gerandomiseerde en gecontroleerde studies onderzochten het effect van leefstijladviezen op de progressie naar diabetes bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantietest^{6,7}. Uit die studies blijkt dat matige gewichtsreductie en regelmatige fysieke activiteit de progressie afremmen. Zowel in de Finse studie (NNT 5 gedurende vijf jaar) als in de DPP-studie (NNT 7 gedurende drie jaar) werd in vergelijking met de controlegroep 58% minder nieuwe diabetespatiënten gediagnosticeerd in de leefstijlgroep. Om dat te bereiken waren gemotiveerde stafleden nodig, die de patiënten op regelmatige basis begeleiden en ondersteunden in het bereiken van hun doelen. Studies die het effect van leefstijlinterventies op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit nagaan bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantietest ontbreken momenteel. Gezien het gunstige effect van leefstijlaanpassingen op verschillende cardiovasculaire risicofactoren kan men veronderstellen dat leefstijlinterventies effectief zijn.

BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat bij personen met een hoog risico op diabetes het opstarten van een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist overwogen moet worden ter preventie van diabetes. Gezien de heterogeniteit van de geïncludeerde studies (populatie, interventies) is deze conclusie niet voldoende onderbouwd. De belangrijkste adviezen ter preventie van diabetes blijven gewichtsreductie (5 à 10%) en een halfuur matige fysieke activiteit per dag⁸.

Literatuur

1. Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2261-6.
2. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 2004;27:247-55.
3. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. *Huisarts Wet* 2003;46:308-11. <http://nhg.artsennet.nl>.
4. De Cort P, Philips H, Govaerts P, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32(8):387-411.
5. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
6. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:742-9.
7. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-7.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(1 Suppl):1S-9S.

Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend?

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.

Duiding: G.A. Verpooten

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus placebo en andere antihypertensiva op renale uitkomsten bij personen met hypertensie?

Achtergrond

Verschillende richtlijnen raden aan om ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten te gebruiken als eerstelijnsantihypertensieve therapie bij patiënten met diabetische of niet-diabetische nefropathie. Men gaat ervan uit dat inhibitoren van het RAAS-systeem specifieke renoprotectieve eigenschappen hebben (naast het gevolg van bloeddrukdaling). De richtlijnen zijn echter gebaseerd op placebogecontroleerde studies met dikwijls surrogate in plaats van klinisch relevante eindpunten.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library en referentielijsten van geselecteerde studies

Geselecteerde studies

Men selecteerde gerandomiseerde en gecontroleerde studies die bij volwassenen gedurende een periode van minstens een jaar het effect onderzochten van elke bloeddrukverlagende behandeling op de progressie van nierziekte. Uiteindelijk werden 127 studies met in totaal 150 onderzoeksgroepen geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

De onderzoeksgroepen in 99 studies bestonden uitsluitend uit diabetici, in 36 uit niet-diabetici, in tien waren ze gemengd en in vijf studies ontbrak de informatie. In

98 studies waren minder dan 100 patiënten geïncludeerd, in 34 studies 100 tot 500 en in 18 studies meer dan 500 patiënten.

Uitkomstmeting

Men vergeleek de incidentie van renale eindpunten (verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie en terminaal nierfalen) en de verandering van renale variabelen (glomerulaire filtratiesnelheid, serumcreatinineconcentratie en proteïnurie) tussen patiënten die ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten kregen versus patiënten die andere antihypertensiva kregen enerzijds, en versus placebo anderzijds. De analyse werd uitgevoerd met een **random effects-model**.

Resultaten

De gemiddelde follow-up van de studies was 4,2 jaar. Vergelijking van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus andere antihypertensiva toonde een significante, maar beperkte daling in het optreden van terminaal nierfalen en een niet-significante daling in verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie (*zie tabel*). In studies met uitsluitend diabetici was er geen voordeel van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten ter preventie van terminaal nierfalen of verdubbeling van serumcreatinineconcentratie. Tussen de groepen die ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten kregen en die andere antihypertensiva kregen, kon geen verschil worden vastgesteld in daling van systolische en diastolische bloeddruk. Vergelijking van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus placebo toonde een significante daling in optreden van terminaal nierfalen en in verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie. Dat effect was geassocieerd met

Tabel: Terminaal nierfalen en verdubbeling van serumcreatinineconcentratie bij behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten enerzijds, versus andere antihypertensiva en versus placebo anderzijds.

	Aantal studies	Aantal patiënten	RR (95% BI)	p-waarde
Versus andere antihypertensiva				
Optreden van terminaal nierfalen	13	37 089	0,87 (0,75 tot 0,99)	0,04
Verdubbeling van serumcreatinineconcentratie	11	3 376	0,71 (0,49 tot 1,04)	0,07
Versus placebo				
Optreden van terminaal nierfalen	9	12 564	0,75 (0,66 tot 0,86)	
Verdubbeling van serumcreatinineconcentratie	10	13 082	0,71 (0,57 tot 0,88)	



Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend?

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.

Duiding: G.A. Verpooten

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus placebo en andere antihypertensiva op renale uitkomsten bij personen met hypertensie?

Achtergrond

Verschillende richtlijnen raden aan om ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten te gebruiken als eerstelijnsantihypertensieve therapie bij patiënten met diabetische of niet-diabetische nefropathie. Men gaat ervan uit dat inhibitoren van het RAAS-systeem specifieke renoprotectieve eigenschappen hebben (naast het gevolg van bloeddrukdaling). De richtlijnen zijn echter gebaseerd op placebogecontroleerde studies met dikwijls surrogate in plaats van klinisch relevante eindpunten.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library en referentielijsten van geselecteerde studies

Geselecteerde studies

Men selecteerde gerandomiseerde en gecontroleerde studies die bij volwassenen gedurende een periode van minstens een jaar het effect onderzochten van elke bloeddrukverlagende behandeling op de progressie van nierziekte. Uiteindelijk werden 127 studies met in totaal 150 onderzoeksgroepen geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

De onderzoeksgroepen in 99 studies bestonden uitsluitend uit diabetici, in 36 uit niet-diabetici, in tien waren ze gemengd en in vijf studies ontbrak de informatie. In

98 studies waren minder dan 100 patiënten geïncludeerd, in 34 studies 100 tot 500 en in 18 studies meer dan 500 patiënten.

Uitkomstmeting

Men vergeleek de incidentie van renale eindpunten (verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie en terminaal nierfalen) en de verandering van renale variabelen (glomerulaire filtratiesnelheid, serumcreatinineconcentratie en proteïnurie) tussen patiënten die ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten kregen versus patiënten die andere antihypertensiva kregen enerzijds, en versus placebo anderzijds. De analyse werd uitgevoerd met een **random effects-model**.

Resultaten

De gemiddelde follow-up van de studies was 4,2 jaar. Vergelijking van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus andere antihypertensiva toonde een significante, maar beperkte daling in het optreden van terminaal nierfalen en een niet-significante daling in verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie (*zie tabel*). In studies met uitsluitend diabetici was er geen voordeel van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten ter preventie van terminaal nierfalen of verdubbeling van serumcreatinineconcentratie. Tussen de groepen die ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten kregen en die andere antihypertensiva kregen, kon geen verschil worden vastgesteld in daling van systolische en diastolische bloeddruk. Vergelijking van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus placebo toonde een significante daling in optreden van terminaal nierfalen en in verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie. Dat effect was geassocieerd met

Tabel: Terminaal nierfalen en verdubbeling van serumcreatinineconcentratie bij behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten enerzijds, versus andere antihypertensiva en versus placebo anderzijds.

	Aantal studies	Aantal patiënten	RR (95% BI)	p-waarde
Versus andere antihypertensiva				
Optreden van terminaal nierfalen	13	37 089	0,87 (0,75 tot 0,99)	0,04
Verdubbeling van serumcreatinineconcentratie	11	3 376	0,71 (0,49 tot 1,04)	0,07
Versus placebo				
Optreden van terminaal nierfalen	9	12 564	0,75 (0,66 tot 0,86)	
Verdubbeling van serumcreatinineconcentratie	10	13 082	0,71 (0,57 tot 0,88)	



een significant verschil in bloeddrukdaling van -2,27 tot -2,69 mm Hg tussen beide groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat het gunstige effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten op renale eindpunten in placebogecontroleerde studies te wijten is aan een bloeddrukverlagend effect. Bij diabetespatiënten blijft het additionele renoprotectieve effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten onbewezen. Bij niet-diabetische nierziekten is het renoprotectieve effect onzeker.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Een auteur vermeldt dat hij betaald wordt als lid van de Research Advisory Board van GlaxoSmithKline.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

In contrast met de statistische homogeniteit zijn de studies op klinisch vlak wel degelijk heterogeen. De diversiteit uit zich in de eerste plaats in de inclusiecriteria van de patiënten. In de ALLHAT-studie werden hypertensieve hoogrisicopatiënten geïncludeerd. Andere studies hebben betrekking op specifieke nieraandoeningen, zoals IgA-nefropathie, type 1 diabetische nefropathie of de hypertensieve nefrosclerose van Afro-Amerikanen. Er werden ook verschillende studies met nefropathiepatiënten op basis van diabetes type 2 geïncludeerd. In tegenstelling tot type 1-diabetes vindt men in de nieren van patiënten met type 2 slechts in een minderheid van de gevallen typische diabetesletsels¹. Meestal hebben type 2-diabetespatiënten vooral vasculaire nierletsels. De nieraantasting bij type 2-diabetes is op zich dus heterogeen. Dat uit zich ondermeer in een wisselende graad van proteïnurie. Een andere heterogeniteit tussen de studies is de ernst van de nierziekte. Die wordt het beste beoordeeld aan de hand van de incidentie van het renale eindpunt in de controlegroepen. De incidentie varieert van minder dan 2% op zes jaar in de ALLHAT-studie² tot bijna 50% in andere studies. Met zo'n laag absoluut risico had de ALLHAT-studie absoluut geen **power** om een verschil te vinden. Een sensitiviteitsanalyse zonder deze studie zal waarschijnlijk een totaal ander resultaat opleveren.

Klinisch relevante eindpunten?

Bij de bespreking van deze meta-analyse zullen wij ons beperken tot de twee primaire uitkomstmaten: terminaal nierfalen en verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie. De betekenis van de andere continue variabelen is onduidelijk. Algemeen wordt aangenomen dat de serumcreatinineconcentratie op zich een slechte maatstaf is voor de nierfunctie, omdat

ze niet is gestandaardiseerd en moeilijk vergelijkbaar is tussen laboratoria. De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is evenmin op een eenduidige manier verbonden met de prognose en is niet geschikt voor de klinische praktijk. De normale waarde van de GFR is afhankelijk van leeftijd, geslacht en lichaamsbouw. Bij sommige nierziekten, zoals diabetische nefropathie (type 1), gaat de nier door een periode van hyperfiltratie (gestegen GFR), vooraleer een evolutie naar nierfalen optreedt. Sommige antihypertensiva, zoals de calciumantagonisten, geven een stijging van de GFR door preglomerulaire dilatatie, maar gaan gepaard met een toename van een bestaande proteïnurie en een snellere evolutie naar nierfalen³. In observationele studies is aangetoond dat proteïnurie een risicofactor is voor progressiviteit van een nierziekte^{4,5}. Het is dan ook jammer dat niet gestratificeerd werd in functie van de ernst van de proteïnurie. In het rapport over de renale uitkomsten van de ALLHAT-studie wordt proteïnurie niet vermeld. In sommige geïncludeerde studies, zoals de AASK-studie³ bij Afro-Amerikanen, hadden bijna alle patiënten proteïnurie. In andere studies was er minder proteïnurie aanwezig. De studies bij patiënten met diabetes type 2 waren ook heterogeen met betrekking tot de proteïnurie. In de RENAAL- en IDNT-studies, die het effect van sartanen onderzochten, waren de patiënten geselecteerd op proteïnurie^{6,7}. In de UKPDS 39-studie werden minder strikte inclusiecriteria gehanteerd en had slechts een minderheid proteïnurie⁸. Het is meer dan waarschijnlijk dat het verschil in proteïnurie het verschil in effect van RAAS-inhibitie verklaart tussen de studies. In de RENAAL- en IDNT-studies bleken sartanen in staat om de renale overleving gunstig te beïnvloeden, daar waar er in de UKPDS 39-studie geen verschil gevonden werd tussen captopril en atenolol.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont een gunstig effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten op het optreden van nierfalen. Het effect is vermoedelijk te wijten aan de verlaging van de bloeddruk. Door de heterogeniteit van de geïncludeerde studies zijn de resultaten van de meta-analyse moeilijk te interpreteren. Een extra nierbeschermend effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten bij diabetici boven andere antihypertensiva is niet bewezen. Alleen bij patiënten met proteïnurie is aangetoond dat ze de progressie naar nierfalen kunnen afremmen.

Literatuur

1. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, et al. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2547-52.
2. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor of a calcium channel blocker versus a diuretic: report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
3. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-43.
4. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. For the AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
5. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87. Erratum in: *Ann Intern Med* 2002;137:299.
6. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
7. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:487-97.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.

Voorspellen claudicatioklachten perifeer vaatlijden?

Wang J, Criqui M, Denenberg J, et al. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005;112:3501-3508.

Duiding: R. Bruyninckx

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verschil in inspanningsgebonden pijn in de onderste ledematen tussen personen met en personen zonder perifeer arterieel vaatlijden (PAV)? Is er een verband tussen diabetes, CVA, hartinfarct, hoge BMI, roken en inspanningsgebonden pijn bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden?

Achtergrond

Claudicatio intermittens wordt beschouwd als het klassieke teken van perifeer arterieel vaatlijden. In de PARTNER-studie zag men echter dat slechts 10% van de personen met PAV typische claudicatioklachten had. Een derde had geen pijn in de benen en de overige 55% vertoonde atypische symptomen¹. Enerzijds kan inspanningsgebonden pijn door perifeer arterieel vaatlijden verkeerd geïnterpreteerd worden als gewichtspijn of ischialgische pijn; anderzijds kan verminderde fysieke activiteit (door bijvoorbeeld comorbiditeit) inspanningsgebonden pijn maskeren.

Bestudeerde populatie

De populaties van drie studies werden geïncludeerd.

- De *San Diego Veterans Administration Study* rekruteerde 508 personen die in de voorbije tien jaar de vasculaire dienst bezochten. De gemiddelde leeftijd was 69 jaar (SD 9), 88% was man, 30% rookte, 66% had PAV en 31% diabetes, 18% had een CVA en 27% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.
- De *Chicago Study* rekruteerde 740 personen in een vasculaire dienst en een huisartspraktijk. De gemid-

delde leeftijd was 71 jaar (SD 8), 56% was man, 16% rookte, 62% had perifeer arterieel vaatlijden, 28% diabetes, 10% had een CVA en 23% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.

- De *San Diego Population Study* includeerde aselect 2 401 voormalige bedienden van de universiteit van Californië met een gemiddelde leeftijd van 59 jaar (SD 11). Slechts 4% had perifeer arterieel vaatlijden, 6% rookte, 5% had diabetes, 1% had een CVA en 2% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.

Onderzoekopzet

In een dwarsdoorsnedeonderzoek is het verband gezocht tussen het type inspanningsgebonden pijn (geen pijn, pijn met en zonder inspanning, geen kuitpijn, atypische kuitpijn en klassieke claudicatio in de kuit). Perifeer arterieel vaatlijden werd gedefinieerd bij een enkelarmindex (EAI) <0,91 of een vaatoperatie in de voorgeschiedenis.

Uitkomstmeting

Men berekende het verband tussen de EAI en het pijntype. Tevens werd de invloed van een aantal risicofactoren op inspanningsgebonden pijn onderzocht.

Resultaten

Van de totale populatie had 24% perifeer arterieel vaatlijden in een of beide benen. Er was een significante vermindering van de gemiddelde EAI naargelang van de soort pijn (geen pijn, pijn met en zonder inspanning, geen kuitpijn, atypische kuitpijn en klas-



Literatuur

1. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, et al. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2547-52.
2. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor of a calcium channel blocker versus a diuretic: report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
3. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-43.
4. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. For the AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
5. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87. Erratum in: *Ann Intern Med* 2002;137:299.
6. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
7. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:487-97.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.

Voorspellen claudicatioklachten perifeer vaatlijden?

Wang J, Criqui M, Denenberg J, et al. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005;112:3501-3508.

Duiding: R. Bruyninckx

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verschil in inspanningsgebonden pijn in de onderste ledematen tussen personen met en personen zonder perifeer arterieel vaatlijden (PAV)? Is er een verband tussen diabetes, CVA, hartinfarct, hoge BMI, roken en inspanningsgebonden pijn bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden?

Achtergrond

Claudicatio intermittens wordt beschouwd als het klassieke teken van perifeer arterieel vaatlijden. In de PARTNER-studie zag men echter dat slechts 10% van de personen met PAV typische claudicatioklachten had. Een derde had geen pijn in de benen en de overige 55% vertoonde atypische symptomen¹. Enerzijds kan inspanningsgebonden pijn door perifeer arterieel vaatlijden verkeerd geïnterpreteerd worden als gewichtspijn of ischialgische pijn; anderzijds kan verminderde fysieke activiteit (door bijvoorbeeld comorbiditeit) inspanningsgebonden pijn maskeren.

Bestudeerde populatie

De populaties van drie studies werden geïncludeerd.

- De *San Diego Veterans Administration Study* rekruteerde 508 personen die in de voorbije tien jaar de vasculaire dienst bezochten. De gemiddelde leeftijd was 69 jaar (SD 9), 88% was man, 30% rookte, 66% had PAV en 31% diabetes, 18% had een CVA en 27% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.
- De *Chicago Study* rekruteerde 740 personen in een vasculaire dienst en een huisartspraktijk. De gemid-

delde leeftijd was 71 jaar (SD 8), 56% was man, 16% rookte, 62% had perifeer arterieel vaatlijden, 28% diabetes, 10% had een CVA en 23% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.

- De *San Diego Population Study* includeerde aselect 2 401 voormalige bedienden van de universiteit van Californië met een gemiddelde leeftijd van 59 jaar (SD 11). Slechts 4% had perifeer arterieel vaatlijden, 6% rookte, 5% had diabetes, 1% had een CVA en 2% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.

Onderzoekopzet

In een dwarsdoorsnedeonderzoek is het verband gezocht tussen het type inspanningsgebonden pijn (geen pijn, pijn met en zonder inspanning, geen kuitpijn, atypische kuitpijn en klassieke claudicatio in de kuit). Perifeer arterieel vaatlijden werd gedefinieerd bij een enkelarmindex (EAI) <0,91 of een vaatoperatie in de voorgeschiedenis.

Uitkomstmeting

Men berekende het verband tussen de EAI en het pijntype. Tevens werd de invloed van een aantal risicofactoren op inspanningsgebonden pijn onderzocht.

Resultaten

Van de totale populatie had 24% perifeer arterieel vaatlijden in een of beide benen. Er was een significante vermindering van de gemiddelde EAI naargelang van de soort pijn (geen pijn, pijn met en zonder inspanning, geen kuitpijn, atypische kuitpijn en klas-



sieke claudicatio in de kuit; $p=0,002$). Na stratificatie volgens aanwezigheid van perifere arterieel vaatlijden was de correlatie niet langer significant. Personen met een EAI $>0,90$ en een vaatoperatie in de voorgeschiedenis hadden in 15% van de gevallen claudicatioklachten. Bij een EAI 1,00 tot 1,39 had ongeveer 2% claudicatioklachten en met EAI $<0,91$ had 30% claudicatio. In die laatste groep had 40% atypische inspanningsgebonden pijn en 30% geen pijn in de onderste ledematen. Benen met een laag normale EAI (0,91 tot 0,99) en een hoge EAI ($>1,39$) hadden meer claudicatio (respectievelijk 8 en 10%) dan normale benen (EAI 1,00 tot 1,39). Onafhankelijk van de EAI waren leeftijd, mannelijk geslacht, diabetes, roken, hoge BMI, acuut myocardinfarct en vaatoperaties significant gecorreleerd met inspanningsgebonden pijn.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Het gebruik van data van drie eerder uitgevoerde studies is aanvaardbaar, omdat de registraties met dezelfde vragenlijst uitgevoerd zijn en de enkelarmindex (EAI) volgens strikte protocollen is gemeten. Twee groepen bestaan uit mensen met een verhoogd risico op een vaatziekte; de derde groep met een laag ziekterisico kan als controlegroep worden beschouwd. We merken wel op dat de controlegroep meer jongere personen en meer vrouwen bevat. Daarvoor werden de frequentietabellen aangepast. Tevens zijn er in de controlegroep minder mensen met diabetes, CVA en acuut myocardinfarct, en minder rokers, zodat de comorbiditeit duidelijk lager ligt. De enkelarmindex als referentietest met een drempel van $<0,91$ om perifere arterieel vaatlijden aan te tonen, wordt ook in andere studies gebruikt. De EAI heeft een **sensitiviteit** van 95% en een **specificiteit** van 99% ten opzichte van een angiografisch bevestigd perifere arterieel vaatlijden ². Door een eerder uitgevoerde vaatoperatie toe te voegen als referentietest worden meer patiënten geklasseerd als terecht positieven. De vragenlijst (de San Diego Claudicatio Questionary) werd ook in andere studies gebruikt. De methodesectie bevat een samenvatting van de vragen, maar de expliciete vragenlijst ontbreekt in het artikel ¹. Een ander tekort is het niet vermelden van de 95% betrouwbaarheidsintervallen, noch in de frequentietabellen, noch bij de odds ratio's van de logistische regressieanalyse. Daardoor kan de nauwkeurigheid van de gevonden verschillen niet goed worden ingeschat.

Betere diagnosestelling

Uit deze studie blijkt dat klassieke claudicatioklachten slechts voorkomen bij ongeveer 30% van de patiënten met perifere arterieel vaatlijden. Als we dus alleen bij klassieke claudicatioklachten aan perifere arterieel vaatlijden denken, wordt ongeveer 70% van patiënten niet herkend. Die resultaten bevestigen dat perifere arterieel vaatlijden in vroeger onderzoek ondergediagnosticeerd werd ³. De volgende vragen zijn dus relevant: is de EAI een betere test voor de diagnose van perifere arterieel

Conclusies van de auteurs

De auteurs besluiten dat geen enkel pijntype voldoende sensitief of specifiek was om perifere arterieel vaatlijden te bevestigen of uit te sluiten. Benen met een laag normale enkelarmindex (EAI 0,91 tot 0,99) en een hoog normale EAI ($>1,39$) hebben waarschijnlijk ook ischemische pijn. De normale EAI ligt dus tussen 1,00 en 1,39. Buiten de EAI waren verschillende risicofactoren onafhankelijk gecorreleerd met inspanningsgebonden pijn.

Financiering

National Institutes of Health, General Clinical Research Center Program en National Center for Research Sources (V.S.)

Belangenvermenging

Niet vermeld

vaatlijden? Wat is de meerwaarde van de diagnose? Voor welke patiënten is een EAI nuttig? Is screening zinvol? In de huisartspraktijk kan een EAI bepaald worden met een geschikte bloeddrukmeter en een Doppler ^{4,6}. De meerwaarde van een juiste diagnose van perifere arterieel vaatlijden is dat men enerzijds foute diagnoses (ischialgie of gewrichtspijn) en dus de bijbehorende foute behandeling (paracetamol of NSAID) vermijdt, en anderzijds een geschikte therapie kan starten. Een geschikte therapie bestaat vooral uit het verminderen van de risicofactoren (roken, hypertensie, diabetes en lipidenafwijkingen). Ook voor asymptomatische patiënten met perifere arterieel vaatlijden is dat zinvol. Het nut van medicatie tegen plaatjesaggregatie is onduidelijk. Minstens driemaal per week wandelen vermindert het functionele verlies. Doorverwijzing naar een vasculaire chirurg is nodig bij beperking van de levenskwaliteit door de claudicatio of bij tekens van ernstige ischemie (rustpijn, ulceraties of gangreen) ^{4,8}. De studie toont aan dat een EAI-meting zeker nuttig is voor alle patiënten met inspanningsgebonden pijn in de onderste ledematen. Over andere patiëntengroepen kan geen uitspraak worden gedaan.

Waarde van de EAI

De EAI heeft een zeer sterke aantonende kracht (LR+) van 95 en een sterke uitsluitende kracht van 20 (LR- is 0,05). De prevalentie wordt geschat op 25 per 1 000 ⁴. Bij een positieve testuitslag is de **nakans** 72% (de positieve **voorspellende waarde**). Bij een negatieve testuitslag is de nakans 0,1% (een negatieve voorspellende waarde van 99,9%). Door de goede testkenmerken, de geringe belasting voor de patiënt en de lage kostprijs is de EAI een geschikt instrument voor screening, indien het verlagen van het risico niet al wordt toegepast in het kader van een globaal cardiovasculaire risicobeheer. Op dit ogenblik biedt screening van perifere arterieel vaatlijden met behulp van de EAI dus geen meerwaarde. Indien evenwel zou blijken dat de EAI waardevol is bij het opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel, kan zij daarin worden opgenomen.

BESLUIT

Deze diagnostische studie toont aan dat geen enkele soort inspanningsgebonden pijn voldoende sensitief of specifiek is om perifeer arterieel vaatlijden te bevestigen of uit te sluiten. Tevens worden veel patiënten met perifeer arterieel vaatlijden niet gediagnosticeerd wegens de afwezigheid van de klassieke claudicatielasten. Perifeer arterieel vaatlijden kan door de huisarts vastgesteld worden met behulp van de enkelarmindex (EAI). Een normale EAI ligt tussen 1,00 en 1,39. Het meten van de EAI is zinvol bij patiënten met inspanningsgebonden pijn in de onderste ledematen. Daarnaast moeten andere cardiovasculaire risicofactoren, zoals rookgedrag, hypertensie, diabetes en lipidenafwijkingen, aangepakt worden. Op basis van de huidige beschikbare evidentie kunnen we screening van alle patiënten door middel van een EAI niet aanraden.

Literatuur

1. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
2. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause cardiovascular disease mortality: The Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-9.
3. McDermott MM, Kerwin DR, Liu K, et al. Prevalence and significance of unrecognized lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice. *J Gen Intern Med* 2001;16:384-90.
4. Bartelink ML, Stoffers HEJH, Boutens EJ, et al. NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M13/start.htm>.
5. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873-83.
6. Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:443-50.
7. Hooij, Stoffers H, Kester A, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial disease. The Limburg PAOD Study. Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:177-82.
8. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, et al. Physical performance in peripheral arterial disease: a slower rate of decline in patients who walk more. *Ann Intern Med* 2006;144:10-20.

Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.

Duiding: P. Chevalier, M. van Driel

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect van cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID's (coxibs) en klassieke niet-selectieve anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) op het optreden van vasculaire incidenten?

Achtergrond

De VIGOR-studie, waarin rofecoxib werd vergeleken met naproxen, toonde een verhoogd risico van myocardinfarct bij patiënten die werden behandeld met rofecoxib¹. Twee recente studies bevestigden dit voor de coxibs rofecoxib² en celecoxib³. Het wordt daarom beschouwd als een klasse-effect. Hoewel de bewijzen zich opstapelen, blijven een aantal vragen onbeantwoord: hoe groot is het risico? Is het risico dosisgebonden? En is er ook bij gebruik van klassieke niet-selectieve NSAID's een verhoogd risico?

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs namen contact op met de fabrikanten van alle coxibs en consulteerden de website van de FDA-adviesraad, MEDLINE en EMBASE (1966 tot april 2005).

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde studies die gedurende ten minste vier weken het effect onderzochten van een coxib versus een placebo of versus een klassiek NSAID, en die ernstige cardiovasculaire incidenten rapporteerden (hospitalisatie, overlijden), kwamen in aanmerking.

Onderzochte populatie

In totaal werden 138 RCT's gevonden met in totaal 145 373 deelnemers. De karakteristieken van de geïnccludeerde patiënten zijn niet vermeld. De onderzochte coxibs zijn rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib en valdecoxib. De klassieke NSAID's zijn naproxen (42 studies), ibuprofen (24 studies), diclofenac (26 studies), nabumeton, indomethacine, loxoprofen en ketoprofen (7 studies).



BESLUIT

Deze diagnostische studie toont aan dat geen enkele soort inspanningsgebonden pijn voldoende sensitief of specifiek is om perifeer arterieel vaatlijden te bevestigen of uit te sluiten. Tevens worden veel patiënten met perifeer arterieel vaatlijden niet gediagnosticeerd wegens de afwezigheid van de klassieke claudicatielasten. Perifeer arterieel vaatlijden kan door de huisarts vastgesteld worden met behulp van de enkelarmindex (EAI). Een normale EAI ligt tussen 1,00 en 1,39. Het meten van de EAI is zinvol bij patiënten met inspanningsgebonden pijn in de onderste ledematen. Daarnaast moeten andere cardiovasculaire risicofactoren, zoals rookgedrag, hypertensie, diabetes en lipidenafwijkingen, aangepakt worden. Op basis van de huidige beschikbare evidentie kunnen we screening van alle patiënten door middel van een EAI niet aanraden.

Literatuur

1. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
2. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause cardiovascular disease mortality: The Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-9.
3. McDermott MM, Kerwin DR, Liu K, et al. Prevalence and significance of unrecognized lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice. *J Gen Intern Med* 2001;16:384-90.
4. Bartelink ML, Stoffers HEJH, Boutens EJ, et al. NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M13/start.htm>.
5. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873-83.
6. Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:443-50.
7. Hooij, Stoffers H, Kester A, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial disease. The Limburg PAOD Study. Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:177-82.
8. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, et al. Physical performance in peripheral arterial disease: a slower rate of decline in patients who walk more. *Ann Intern Med* 2006;144:10-20.

Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.

Duiding: P. Chevalier, M. van Driel

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect van cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID's (coxibs) en klassieke niet-selectieve anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) op het optreden van vasculaire incidenten?

Achtergrond

De VIGOR-studie, waarin rofecoxib werd vergeleken met naproxen, toonde een verhoogd risico van myocardinfarct bij patiënten die werden behandeld met rofecoxib¹. Twee recente studies bevestigden dit voor de coxibs rofecoxib² en celecoxib³. Het wordt daarom beschouwd als een klasse-effect. Hoewel de bewijzen zich opstapelen, blijven een aantal vragen onbeantwoord: hoe groot is het risico? Is het risico dosisgebonden? En is er ook bij gebruik van klassieke niet-selectieve NSAID's een verhoogd risico?

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs namen contact op met de fabrikanten van alle coxibs en consulteerden de website van de FDA-adviesraad, MEDLINE en EMBASE (1966 tot april 2005).

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde studies die gedurende ten minste vier weken het effect onderzochten van een coxib versus een placebo of versus een klassiek NSAID, en die ernstige cardiovasculaire incidenten rapporteerden (hospitalisatie, overlijden), kwamen in aanmerking.

Onderzochte populatie

In totaal werden 138 RCT's gevonden met in totaal 145 373 deelnemers. De karakteristieken van de geïncludeerde patiënten zijn niet vermeld. De onderzochte coxibs zijn rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib en valdecoxib. De klassieke NSAID's zijn naproxen (42 studies), ibuprofen (24 studies), diclofenac (26 studies), nabumeton, indomethacine, loxoprofen en ketoprofen (7 studies).



Uitkomstmeting

De uitkomsten voor deze meta-analyse waren ernstige vasculaire incidenten: fataal en niet-fataal myocardinfarct, fataal en niet-fataal CVA en vasculair overlijden (inclusief overlijden na een infarct of CVA). Op basis van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van de onderzochte NSAID's werden de coxibs apart vergeleken met naproxen en met andere klassieke NSAID's.

Resultaten

Coxibs versus placebo

De incidentie van vasculaire gebeurtenissen was 1,2% per jaar voor coxibs en 0,9% voor placebo, een **rate ratio** van 1,42 (95% BI 1,13 tot 1,78; $p=0,003$). Er was geen verschil tussen de coxibs onderling, maar alleen voor rofecoxib en celecoxib was de **power** voldoende. Vooral het risico van myocardinfarct nam toe: een rate ratio 1,86 (95% BI 1,33 tot 2,59). De meeste studies (112 van de 121) duurden minder dan een jaar (gemiddeld elf weken) en tweederde van de geobserveerde incidenten werden geregistreerd in studies die langer dan een jaar duurden. Een verband tussen dosis en cardiovasculair risico kon niet worden vastgesteld (onvoldoende gegevens). Er werd alleen een trend waargenomen voor celecoxib. Het gelijktijdige gebruik van aspirine leek dat risico niet te veranderen.

Coxib versus klassieke NSAID's

De incidentie van vasculaire gebeurtenissen was 1,0% per jaar voor coxibs en 0,9% voor klassieke NSAID's, een rate ratio van 1,16 (95% BI 0,97 tot 1,38; $p=0,1$). Er was echter een duidelijke heterogeniteit tussen de

rate ratio's in studies die een coxib met naproxen vergelijken en studies die een coxib met een ander NSAID vergelijken. Versus naproxen (42 studies, gemiddelde duur niet vermeld) is de rate ratio voor vasculaire gebeurtenissen 1,57 (95% BI 1,21 tot 2,03; $p=0,0006$), met een verdubbeling van het risico op een myocardinfarct (2,04; 95% BI 1,41 tot 2,96; $p=0,0002$). Vergeleken met andere klassieke NSAID's (51 studies, gemiddelde duur niet vermeld) waren de verschillen niet significant.

Klassieke NSAID's versus placebo

Voor deze analyse combineren de auteurs de directe effectschattingen voor NSAID's versus placebo met indirecte vergelijkingen (coxib versus placebo en coxib versus NSAID). De rate ratio voor naproxen was 0,92 (95% BI 0,67 tot 1,26); voor ibuprofen 1,51 (0,96 tot 2,37) en voor diclofenac 1,63 (1,12 tot 2,37).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat coxibs geassocieerd kunnen worden met een matig verhoogd risico van vasculaire incidenten. Dat geldt ook voor de behandeling met hoge doses ibuprofen of diclofenac. Hoge doses naproxen geven geen risicotoename.

Financiering

UK Medical Research Council, British Heart Foundation en Cancer Research UK

Belangenvermenging

Twee auteurs verklaren dat zij vergoedingen ontvingen voor deelname aan vergaderingen, lezingen, studies of het geven van advies aan farmaceutische firma's.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Deze meta-analyse heeft een duidelijke opzet, maar er zijn enkele tekortkomingen. Het aantal geobserveerde cardiovasculaire incidenten is laag, waardoor de power beperkt is. Mogelijk werden de cardiovasculaire uitkomsten verkeerd geklasseerd, maar de auteurs deden een afzonderlijke analyse van studies waarin de toewijzing van geregistreerde incidenten onafhankelijk gebeurde. Zij vonden geen verschil met de analyse van alle studies samen. Een belangrijke tekortkoming is het ontbreken van een beschrijving van de geïnccludeerde populatie. Omdat men geen individuele patiëntendata poolt, kunnen we geen conclusies trekken voor de praktijk over bijvoorbeeld subgroepen met een hoog risico of de invloed van de behandelingsduur op het risico. Het is ook niet duidelijk hoe we de pooling van gegevens voor de vergelijking van de klassieke NSAID's versus placebo moeten interpreteren. Men doet een indirecte vergelijking van studies met patiënten van wie de karakteristieken niet vermeld zijn. We kunnen de waarde ervan dus in twijfel trekken. De auteurs concluderen dat het cardiovasculaire risico toeneemt met de dosis klassieke NSAID's. De onderbouwing daarvoor vinden we niet terug in de publica-

tie, maar alleen op de BMJ-website. Met hoge doses bedoelt men: 3 x 800 mg/d ibuprofen, 2 x 75 mg/d diclofenac en 2 x 500 mg/d naproxen. In de praktijk worden meestal lagere doseringen gebruikt, maar het risico daarvoor is niet onderzocht. Een derde van de studies die in deze meta-analyse zijn opgenomen, werd niet gepubliceerd (41 van de 138 volgens de gegevens op de website).

Risico en duur van behandeling

De auteurs berekenen voor patiënten die een coxib nemen, een NNH voor een vasculair incident van 3 per 1 000 patiënten per jaar; in de APPROVe-studie is het 5². Is er een verband met enerzijds de duur van de behandeling en anderzijds de dosis van het selectieve of niet-selectieve NSAID? De auteurs stellen dat bij de niet-selectieve NSAID's alleen hoge doses ibuprofen het risico significant verhogen, maar ze trekken die conclusie op basis van weinig betrouwbare gegevens. Voor de selectieve NSAID's waren er onvoldoende gegevens beschikbaar om een dergelijk verband aan te tonen. Alleen voor celecoxib leek er een trend te zijn van grotere cardiovasculaire toxiciteit bij hogere doses.

De invloed van de duur van de behandeling op toxiciteit is moeilijker te beoordelen. Meer dan de helft van de studies die coxibs met placebo vergelijken en langer dan een jaar duren, zijn niet gepubliceerd. Er zijn weinig langetermijnstudies van coxibs onderling: een studie met valdecoxib, elf studies met rofecoxib en geen enkele studie met celecoxib. Alleen bij etoricoxib duurt de helft van de studies langer dan een jaar. We merken op dat de auteurs niet de volledige data van de CLASS-studie (na zes maanden) gebruiken, zodat de resultaten voor celecoxib mogelijk vertekend zijn ⁴.

Op basis van deze meta-analyse kunnen we dus geen conclusies trekken over de cardiovasculaire veiligheid. Een andere auteur besluit na een grondige analyse van de APPROVe-studie dat we niet kunnen concluderen dat een kortere behandeling met rofecoxib wel veilig is ⁵. Een prospectief observationeel onderzoek ⁶ maakt het significant verhoogde risico op myocardinfarct met hospitalisatie al snel duidelijk; negen dagen (IQR 6 tot 13) na start van een behandeling met rofecoxib bij personen van 66 jaar of ouder (gemiddeld 75). Dat geldt niet voor celecoxib (onvoldoende power). Het risico lijkt af te nemen bij langer gebruik, wellicht door het selectief uitvallen van risicopatiënten.

Andere studies

Een recente meta-analyse ⁷ van studies die het cardiovasculaire risico van celecoxib evalueert, vindt vergeleken met placebo een bijna statistisch significante OR voor het optreden van een myocardinfarct (OR 2,26;

95% BI 1,0 tot 5,1). Het risico is significant verhoogd voor de vergelijking met andere NSAID's en paracetamol (OR 1,88; 95% BI 1,15 tot 3,08). De auteurs includeerden echter veel minder studies (n=6) dan Kearney et al. (n=42). Recent zijn verschillende observationele studies over het cardiovasculaire risico van NSAID's gepubliceerd. De resultaten zijn eenduidig voor het risico van rofecoxib (verhoogd), maar niet voor celecoxib of andere niet-selectieve NSAID's (diclofenac, ibuprofen, naproxen). Een analyse van een cohort van de Nurses' Health Study (een studie bij 121 701 vrouwen over een periode van twaalf jaar) stelde een verhoogd risico vast van majeure cardiovasculaire incidenten bij frequent gebruik (≥ 15 tabletten per week) van een NSAID (vooral ibuprofen) en paracetamol ⁸. Dit is echter een observationeel onderzoek en ondanks het corrigeren van risicofactoren en indicaties voor chronisch gebruik blijft het risico van vertekening dus aanwezig.

Andere ongewenste effecten

Naast de besproken cardiovasculaire toxiciteit is de gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's belangrijk. Het risico van hospitalisatie voor een acuut gastro-intestinaal incident neemt toe met de leeftijd: RR 1,20 (95% BI 1,09 tot 1,32) bij personen ouder dan 70 jaar vergeleken met 50-jarigen ⁹. Daarnaast is er een verhoogd risico op hypertensie of hartfalen bij hypertensieven, op diabetes of nierfalen ¹⁰ en op het verergeren van een bestaande nierinsufficiëntie.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat het gebruik van coxibs aanleiding geeft tot een toegenomen risico op ernstige cardiovasculaire incidenten (myocardinfarct, CVA en cardiovasculair overlijden) versus placebo (NNH van 357 per jaar) of versus naproxen (NNH van 256 per jaar), maar niet versus niet-specifieke NSAID's in het algemeen (in hoge doses). Bij gebruik van alle NSAID's is vooral het risico op myocardinfarct verhoogd. Dat werd echter niet aangetoond voor naproxen. Op basis van deze meta-analyse kunnen we niet bepalen welke patiënten een hoger risico hebben op een cardiovasculaire complicatie. Met alle NSAID's is er een verhoogd risico op gastro-intestinale toxiciteit.

Literatuur

- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al, for the VIGOR study group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- Bresalier R, Sandler R, Quan H, et al. Cardiovascular associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial (APPROVe). *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention (APC). *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
- van Driel M. Bijna helemaal waar. Het verhaal van de coxibs [editoriaal]. *Minerva* 2003;2(8):120-1.
- Lagakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments – The APPROVe trial. *N Engl J Med* 2006;355:113-7.
- Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ* 2006;174:1563-9.
- Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99:132-40.
- Chan AT, Manson JAE, Albet CM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:1578-87.
- Dieppe P, Bartlett C, Davey P, et al. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004;329:31-4.
- Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240-6.

Paracetamol en ibuprofen afwisselen bij kinderen met koorts?

Sarrell EM, Wielunsky E, Avner Cohen H. Antipyretic treatment in young children with fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.

Duiding: M. Van Winckel, T. Christiaens



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van paracetamol en ibuprofen in monotherapie versus alternerende toediening van beide middelen bij kinderen tot drie jaar met koorts?

Achtergrond

Koorts leidt vaak tot irritabiliteit bij het kind en ongerustheid bij de ouders. Koortswerende middelen, zoals paracetamol en ibuprofen, worden bijna systematisch toegediend. In de praktijk worden beide ook gecombineerd gebruikt. Daarover zijn weinig studies beschikbaar.

Bestudeerde populatie

Drie Israëlische pediatrie eerste lijnsgezondheidscentra rekruteerden crèche kinderen tussen 6 en 36 maanden oud met koorts $>38,5^{\circ}\text{C}$ (rectaal gemeten). Exclusion criteria waren: gebruik van koortswerende medicatie of antibiotica tijdens de voorbije tien dagen, afwijkende lever- en niertesten, gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis, allergie voor antipyretica en astma. Uiteindelijk werden 480 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 19 maanden (SD 9) geïncludeerd. De diagnose was bij ongeveer de helft 'bovenste luchtweginfectie' en bij ongeveer 30% 'virale infectie'. De gemiddelde koorts bij inclusie bedroeg ongeveer $40,65^{\circ}\text{C}$.

Onderzoekopzet

In een gecontroleerde, gerandomiseerde en dubbelblinde studie werden de kinderen verdeeld in drie groepen. Een groep kreeg $12,5\text{ mg/kg/dosis}$ paracetamol om de zes uur ($n=160$). Een tweede groep kreeg 5 mg/kg/dosis ibuprofen om de acht uur ($n=160$). De derde groep kreeg om de vier uur $12,5\text{ mg/kg/dosis}$ paracetamol afgewisseld met 5 mg/kg/dosis ibuprofen ($n=160$). In elke studiegroep kreeg de helft van de kinderen een initiële ladingsdosis van 25 mg/kg paracetamol. De andere helft kreeg een initiële ladingsdosis van 10 mg/kg ibuprofen. Aan de ouders werd gevraagd om minstens driemaal per dag de rectale temperatuur te meten met een kwikthermometer. Rectale temperatuur, medicatiegebruik, aantal dagen werkverlet en NCCPC stressscore werden door de ouders in een dagboek bijgehouden. Verder bestond de follow-up uit een telefonisch interview na 24 en na 48 uur, en vervolgconsulten op de dagen 3, 5 en 7. Lever- en nier-

functieparameters en occult fecaal bloedverlies werden onderzocht bij de start, op de dagen 3 en 5, en nadien tweewekelijks gedurende in totaal twaalf weken.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de hoogst gemeten lichaamstemperatuur op de dagen 1, 2 en 3. Andere uitkomstmaten waren: de NCCPC stressscore, de hoeveelheid ingenomen koortswerende medicatie, het aantal dagen werkverlet van de ouders, herval van koorts, het aantal consulten op spoedopname binnen de tien dagen na inclusie in de studie, lever- en nierfunctieparameters, en het optreden van gastro-intestinaal bloedverlies.

Resultaten

Van de 480 geïncludeerde peuters beëindigden er 466 (96,7%) de studie. Op zowel dag 1, dag 2 als dag 3 was in de groep die beide medicijnen alternerend kreeg, de koorts significant lager dan in de groepen die een van beide kregen ($p<0,001$). Er was geen verschil in koortsdaling tussen de paracetamol- en de ibuprofengroep. Het verschil in koorts op dag 1 tussen de combinatiegroep versus de monotherapiegroepen bedroeg ongeveer 1°C ($39,6^{\circ}$ versus $40,6^{\circ}$). De stressscore daalde dag na dag in alle groepen, maar significant sneller en meer uitgesproken in de groep die beide medicijnen nam ($p<0,001$). Die groep kreeg significant minder dosissen toegediend ($p<0,001$) en de ouders waren bijna een dag (1,7 versus 2,6) minder lang afwezig op het werk. Er waren geen significante verschillen in aantal spoedopnames, er werden geen ernstige nevenwerkingen gerapporteerd en tussen de groepen waren er geen verschillen in lever- en nierfunctieparameters. Het medicijn voor de ladingsdosis had geen invloed op de uitkomstmaten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen een alternerend gebruik van paracetamol ($12,5\text{ mg/kg/dosis}$) en ibuprofen (5 mg/kg/dosis) om de vier uur gedurende drie dagen resulteert in een snellere daling van de koorts.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Bedenkingen bij de studie

Deze studie is relevant voor de huisarts. Het onderzoek is uitgevoerd in eerstelijnsgezondheidscentra voor kin-

deren in Israël, een organisatie model dat overeenstemt met de opvang van kinderen bij de huisarts in België. De oorzaken van koorts zijn, net als bij ons, voorna-

melijk luchtweginfecties. De drie onderzoeksgroepen waren gelijk wat betreft geslacht, aantal kinderen in het gezin, rookomgeving, oorzaak en hoogte van de koorts. Methodologisch zijn er enkele kanttekeningen te maken. De tabel met uitkomstmaten is moeilijk leesbaar en de legende is onvolledig. De onderzoekers rapporteren gemiddelden van de koorts, de pijnscore en het aantal toegediende dosissen. Het is echter weinig waarschijnlijk dat die maten normaal verdeeld zijn. Een mediaan en een range zouden informatiever zijn. Over de proportie kinderen die op een gegeven moment koortsvrij is of een lage pijnscore heeft, krijgen we geen informatie.

Relevantie van het effect

De gemeten verschillen in koorts zijn statistisch significant, maar wat betekent dat in absolute cijfers? Het gaat over een gemiddelde extra daling van (maximaal) 1°C. Ook de comfortscore is significant beter bij de combinatiegroep, maar het grootste absolute verschil is 3,8 punten op een schaal van 81. Al bij al zijn dat dus vrij beperkte absolute verschillen.

Er wordt een oplaaddosis van het antipyreticum toegediend, maar dat wordt niet gemotiveerd en maakt de studieresultaten moeilijk interpreteerbaar. Op die manier is ook in de monotherapiegroepen de helft van de kinderen op de eerste dag met beide medicijnen behandeld. Het maximum aantal dosissen per dag in de drie groepen is verschillend. Paracetamol wordt elke zes uur toegediend, ibuprofen elke acht uur en beide medicijnen altemnerend om de vier uur. Ouders zijn geïnstrueerd om de maximumdoseringen niet te overschrijden, maar uit de context kunnen we afleiden dat zij het antipyreticum alleen toedienen, indien ze het nodig achten. Dat brengt ons bij de belangrijkste reserve, bij de interpretatie van de resultaten. Hoewel het maximaal toegelaten aantal dosissen het hoogst is in de combinatiegroep, worden in die groep al vanaf de eerste dag juist het laagste aantal dosissen toegediend. De auteurs interpreterten dat als een teken van een beter koortswerend effect en onderzoeken niet of de kinderen in die groep minder ziek zijn. We hebben geen aanwijzingen dat een van beide medicijnen invloed heeft op genezing bij virale aandoeningen. In hetzelfde perspectief moeten we ook voorzichtig kijken naar de bevinding dat ouders van kinderen met de combinatie therapie één dag minder werkverlet hebben. De formele conclusie van de auteurs gaat te ver. De studie wijst mogelijk op een meer uitgesproken antipyretisch effect van de combinatie therapie met paracetamol en

ibuprofen, maar de bewijskracht is onvoldoende om die praktijk standaard aan te bevelen.

Andere studies

Drie andere trials vergeleken combinatietherapie met monotherapie. Een Indische studie vond geen significant verschil tussen paracetamolmonotherapie en het gelijktijdig toedienen van paracetamol 10 mg/kg en ibuprofen 10 mg/kg om de acht uur¹. Een Britse studie op de spoedopname vergeleek paracetamol 15 mg/kg, ibuprofen 5 mg/kg of beide. Een uur na toediening was er geen verschil in temperatuur². Een derde studie in een Libanees ziekenhuis vergeleek het antipyretische effect gedurende acht uur van ibuprofen (10 mg/kg) na vier uur gevolgd door paracetamol (15 mg/kg) dan wel placebo. Na zeven en acht uur was de temperatuur lager in de groep die de alternerende combinatietherapie kreeg: de OR voor temperatuur <38,5°C was respectievelijk 19,5 (95% BI 3,5 tot 108) en 15,3 (95% BI 3,4 tot 68,3)³. Evidentie dat paracetamol een sterker antipyretisch effect heeft dan fysische afkoeling, ontbreekt⁴.

Veiligheid

Aan een behandeling die op comfort gericht is en geen invloed heeft op ziekte duur, worden hoge veiligheidsrisico's gesteld. Er is nooit aangetoond dat koorts koortsstuipen uitlokt bij niet-gepredisponeerde kinderen (die meestal stuipen krijgen in de initiële oplopende fase, wanneer het nog niet duidelijk is dat het kind ziek wordt) of dat koortsstuipen voorkomen kunnen worden door het geven van antipyretica. Hoewel zeldzaam, wordt ook bij kinderen het gebruik van ibuprofen geassocieerd met gastro-intestinale bloedingen, necrotiserende faciitis en mogelijk ook septische shock bij varicella⁵. Daarnaast kan gebruik van een NSAID bij milde dehydratie (niet zeldzaam bij een virale infectie) aanleiding geven tot nierfalen⁶. Paracetamol is bij overdosering levertoxisch. Bij jonge kinderen is paracetamolintoxicatie beschreven door ouders met 'koortsfobie', die de voorgeschreven dosis wegens persisterende koorts overschreden. Indien de voorgeschreven dosis niet wordt overschreden, heeft paracetamol een beter veiligheidsprofiel dan ibuprofen. In de Israëlische trial worden geen bijwerkingen gemeld bij alternerend gebruik van paracetamol en ibuprofen. Het aantal patiënten (155) was echter gering en de observatieperiode kort. Zeldzame ernstige ongewenste effecten worden meestal niet in RCT's ontdekt. Bij een veralgemening van het advies om bij koorts paracetamol te alterneren met ibuprofen moet men bedacht zijn op zeldzame, maar ernstige ongewenste effecten.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat het alternerend toedienen van paracetamol (12,5 mg/kg/dosis) en ibuprofen (5 mg/kg/dosis) om de vier uur gedurende drie dagen resulteert in een snellere daling van de koorts bij kinderen. Er zijn echter methodologische beperkingen en andere studies geven tegenstrijdige resultaten. Het is belangrijk om aan de ouders of de verzorgers uit te leggen dat infectieuze koorts niet gevaarlijk is. Het doel van een antipyretische behandeling is vooral comfort bieden, waarbij het al dan niet dalen van de koorts van ondergeschikt belang is⁷. Er is onvoldoende evidentie om het voorschrijven van alternerende toediening van paracetamol en ibuprofen bij kinderen met koorts te ondersteunen. Paracetamol is vanwege het betere veiligheidsprofiel de eerste keuze⁸.

Literatuur

1. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000;67:865-70.
2. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-16.
3. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med* 2006;4:4.
4. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
5. Gare aux AINS chez les enfants fébriles. *Rev Prescrire* 2004;255:30.
6. Finken MJ, Sukhai RN. Acute nierinsufficiëntie na NSAID-gebruik bij 2 kinderen met subklinische dehydratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1861-4.
7. Hay AD, Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ* 2006;333:3-4.
8. Kinderen met koorts: paracetamol of ibuprofen? *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:61-2.

Reduceren inhalatiecorticosteroiden de mortaliteit bij COPD?

Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.

Duiding: J. Buffels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van toediening van inhalatiecorticosteroiden versus placebo op de mortaliteit bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD)?

Achtergrond

Uit verschillende grootschalige interventiestudies over de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD) is gebleken dat inhalatiecorticosteroiden bij ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD-klasse 3 en 4) de frequentie van exacerbaties significant reduceren en de ziektespecifieke kwaliteit van het leven verbeteren¹⁻⁷. Inhalatiecorticosteroiden leken de achteruitgang van de longfunctie echter niet af te remmen. Evenmin werd tot op heden een effect op de mortaliteit aangetoond.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De zoekstrategie is niet vermeld.

Geselecteerde studies

Alle gerandomiseerde en gecontroleerde studies waarin patiënten met stabiel COPD gedurende ten minste twaalf maanden inhalatiecorticosteroiden versus placebo toegediend kregen, kwamen in aanmerking. Zeven RCT's werden geïncludeerd.

Onderzoekspopulatie

In totaal werden 5 085 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59,0 jaar (SD 9,3) (71% man) in de analyse opgenomen. De gemiddelde postbronchodilatator éénsecondewaarde (FEV₁) bedroeg 58,4% (SD 19,5) van de voorspelde waarde. Van de deelnemers was 9% geklasseerd in GOLD-klasse 4, 28% in klasse 3, 49% in klasse 2 en 15% in klasse 1. Bij inclusie rookte 69%. Inhalatiecorticosteroiden werden gebruikt door

2 543 patiënten. De andere 2 542 patiënten kregen een placebo.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het effect op de globale mortaliteit. De analyse gebeurde op basis van de individuele patiëntgegevens volgens intention-to-treat. Subgroepanalyses werden uitgevoerd op basis van leeftijd, geslacht, postbronchodilatator FEV₁ en rookgedrag.

Resultaten

Gedurende een gemiddelde follow-up van 26 maanden (SD 15) werden 201 overlijdens (4% van de totale populatie) geregistreerd. In vergelijking met placebo was het risico op overlijden kleiner in de groep die inhalatiecorticosteroiden kreeg (HR 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,99). Subgroepanalyse toonde een groter effect bij vrouwen (HR 0,46; 95% BI 0,24 tot 0,91), ex-rokers (HR 0,60; 95% BI 0,39 tot 0,93) en postbronchodilatator FEV₁<60% (HR 0,67; 95% BI 0,48 tot 0,94). Voor mannen en actieve rokers waren de verschillen statistisch niet significant. Verder was het effect op de mortaliteit met inhalatiecorticosteroiden niet significant voor mild en matig ernstig COPD (GOLD-klasse 1 en 2), maar wel voor ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD-klasse 3 en 4) (RR 0,66; 95% BI 0,45 tot 0,96).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat inhalatiecorticosteroiden de globale mortaliteit bij COPD reduceren. Verder onderzoek is nodig om uit te maken of het effect langer dan twee à drie jaar aanhoudt.

Financiering

Michael Smith/St Paul's Hospital Foundation for Health Research en een 'Canada Research Chair'

Literatuur

1. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000;67:865-70.
2. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-16.
3. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med* 2006;4:4.
4. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
5. Gare aux AINS chez les enfants fébriles. *Rev Prescrire* 2004;255:30.
6. Finken MJ, Sukhai RN. Acute nierinsufficiëntie na NSAID-gebruik bij 2 kinderen met subklinische dehydratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1861-4.
7. Hay AD, Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ* 2006;333:3-4.
8. Kinderen met koorts: paracetamol of ibuprofen? *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:61-2.

Reduceren inhalatiecorticosteroiden de mortaliteit bij COPD?

Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.

Duiding: J. Buffels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van toediening van inhalatiecorticosteroiden versus placebo op de mortaliteit bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD)?

Achtergrond

Uit verschillende grootschalige interventiestudies over de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD) is gebleken dat inhalatiecorticosteroiden bij ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD-klasse 3 en 4) de frequentie van exacerbaties significant reduceren en de ziektespecifieke kwaliteit van het leven verbeteren¹⁻⁷. Inhalatiecorticosteroiden leken de achteruitgang van de longfunctie echter niet af te remmen. Evenmin werd tot op heden een effect op de mortaliteit aangetoond.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De zoekstrategie is niet vermeld.

Geselecteerde studies

Alle gerandomiseerde en gecontroleerde studies waarin patiënten met stabiel COPD gedurende ten minste twaalf maanden inhalatiecorticosteroiden versus placebo toegediend kregen, kwamen in aanmerking. Zeven RCT's werden geïncludeerd.

Onderzoekspopulatie

In totaal werden 5 085 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59,0 jaar (SD 9,3) (71% man) in de analyse opgenomen. De gemiddelde postbronchodilatator éénsecondewaarde (FEV₁) bedroeg 58,4% (SD 19,5) van de voorspelde waarde. Van de deelnemers was 9% geklasseerd in GOLD-klasse 4, 28% in klasse 3, 49% in klasse 2 en 15% in klasse 1. Bij inclusie rookte 69%. Inhalatiecorticosteroiden werden gebruikt door

2 543 patiënten. De andere 2 542 patiënten kregen een placebo.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het effect op de globale mortaliteit. De analyse gebeurde op basis van de individuele patiëntgegevens volgens intention-to-treat. Subgroepanalyses werden uitgevoerd op basis van leeftijd, geslacht, postbronchodilatator FEV₁ en rookgedrag.

Resultaten

Gedurende een gemiddelde follow-up van 26 maanden (SD 15) werden 201 overlijdens (4% van de totale populatie) geregistreerd. In vergelijking met placebo was het risico op overlijden kleiner in de groep die inhalatiecorticosteroiden kreeg (HR 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,99). Subgroepanalyse toonde een groter effect bij vrouwen (HR 0,46; 95% BI 0,24 tot 0,91), ex-rokers (HR 0,60; 95% BI 0,39 tot 0,93) en postbronchodilatator FEV₁<60% (HR 0,67; 95% BI 0,48 tot 0,94). Voor mannen en actieve rokers waren de verschillen statistisch niet significant. Verder was het effect op de mortaliteit met inhalatiecorticosteroiden niet significant voor mild en matig ernstig COPD (GOLD-klasse 1 en 2), maar wel voor ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD-klasse 3 en 4) (RR 0,66; 95% BI 0,45 tot 0,96).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat inhalatiecorticosteroiden de globale mortaliteit bij COPD reduceren. Verder onderzoek is nodig om uit te maken of het effect langer dan twee à drie jaar aanhoudt.

Financiering

Michael Smith/St Paul's Hospital Foundation for Health Research en een 'Canada Research Chair'

Belangenvermenging

Vijf van de veertien auteurs kregen honoraria voor spreekbeurten of onderzoeksfondsen van GlaxoSmith-Kline en/of AstraZeneca. Twee andere auteurs zijn

of waren werknemers van GlaxoSmithKline en twee auteurs maken deel uit van de adviesraad. Een auteur is in dienst bij AstraZeneca.

BESPREKING

Methodologie

Deze studie is de eerste die door pooling van data van eerdere studies tot een andersluidende conclusie komt, namelijk dat inhalatiecorticosteroiden gedurende twaalf maanden een gunstig effect hebben op de globale mortaliteit van patiënten met COPD. De auteurs berekenen voor inhalatiecorticosteroiden een relatieve risicoreductie op globale mortaliteit van ongeveer 25% tegenover placebo. Die is van dezelfde grootteorde als de reductie van het risico op coronair hartlijden door statines⁸. In de discussie benadrukken de auteurs dat de bevindingen met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Geen enkele van de originele RCT's had mortaliteit als eindpunt en in vijf van de zeven studies waren geen mortaliteitscijfers bekend over patiënten die voortijdig uit de studie vielen. Het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig verliet, is in dergelijke langlopende studies aanzienlijk: gemiddeld 27% in de groep behandeld met het actieve product en 37% in de placebogroep⁹. Het is niet duidelijk hoe de meta-analyse is uitgevoerd. De zoekstrategie en ongewenste effecten zijn niet vermeld. Daarbij rapporteert men alleen relatieve risicoreducties en geen absolute cijfers. Het berekenen van een NNT is nochtans belangrijk om conclusies te trekken voor

de praktijk, zeker bij chronische aandoeningen met een hoge prevalentie. Ook de subgroepanalyse vraagt enige reserve: voor geen enkel criterium kon men een statistisch significant verschil aantonen. Het mogelijke voordeel voor vrouwen en ex-rokers tegenover mannen en actieve rokers blijft hypothetisch. Verder is het merkwaardig dat de relatieve risicoreductie voor cardiovasculaire en respiratoire doodsoorzaken in deze studie kleiner is dan voor andere oorzaken, waaronder kanker. De auteurs geven daar geen plausible verklaring voor.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen (GOLD) raden aan om het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD te beperken tot symptomatische patiënten met ernstige en zeer ernstige stadia van de ziekte en met frequente exacerbaties¹⁰. Deze meta-analyse levert geen argumenten om inhalatiecorticosteroiden ook bij milde of matig ernstige COPD voor te schrijven. Verder onderzoek zal moeten bevestigen of er evidentie is om inhalatiecorticosteroiden systematisch toe te dienen bij alle patiënten met COPD GOLD-klasse 3 en -klasse 4. Voor alle patiënten met COPD heeft stoppen met roken in elk stadium van de aandoening een gunstig effect.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met ernstige en zeer ernstige COPD (FEV₁ <50% van de voorspelde waarde) de mortaliteit kunnen reduceren. Er zijn echter belangrijke methodologische tekortkomingen. De huidige aanbeveling om toediening van inhalatiecorticosteroiden te beperken tot symptomatische patiënten met frequente exacerbaties dient daarom niet gewijzigd te worden. Verder onderzoek moet uitmaken of men inhalatiecorticosteroiden moet voorschrijven aan alle patiënten met ernstige COPD in GOLD-klasse 3 en 4.

Literatuur

1. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
2. Vestbo J, Srensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
3. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
4. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
5. Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
6. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
7. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-8.
8. Ebrahim S, Smith GD, McCabe C, Payne N, Pickin M, Sheldon TA, et al. What role for statins? A review and economic model. *Health Technol Assess* 1999;3(19):i-iv, 1-91.
9. Decramer M, Gosselink R, Rutten-Van Mülken M, et al. Assessment of progression of COPD: report of a workshop held in Leuven, 11-12 March 2004. *Thorax* 2005;60:335-42.
10. Pauwels R, Anthonisen N, Bailey W, et al. GOLD Executive Summary. Update 2005. www.goldcopd.com.

Buccaal midazolam versus rectaal diazepam voor epileptische aanvallen bij kinderen

Mc Intyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:205-10.

Duiding: A. De Jaeger, T. Poelman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect en de veiligheid van buccaal toegediend midazolam versus rectaal diazepam bij kinderen die zich op de spoedgevallendienst aanmelden met persisterende (tonisch-clonische) aanvallen?

Achtergrond

Tonisch-clonische aanvallen die een dringende behandeling vereisen, komen frequent voor bij kinderen. Benzodiazepines worden beschouwd als eerste keus medicatie. Omdat intraveneuze toediening bij jonge kinderen buiten het hospitaal niet altijd mogelijk is, wordt diazepam vaak rectaal toegediend. Wegens het gevaar voor respiratoire depressie en het onvoorspelbare effect van rectaal diazepam wordt gezocht naar alternatieve middelen en toedieningswijzen.

Bestudeerde populatie

Alle kinderen ouder dan zes maanden die zich op de spoedgevallendienst van een van de vier deelnemende centra aanmeldten met een persisterende tonisch-clonische aanval en die nog geen intraveneus infuus hadden, werden geïncludeerd. Ook kinderen met bekende epilepsie en kinderen die voor hun aankomst al medicatie kregen, kwamen in aanmerking. Er waren geen exclusiecriteria. In totaal werden 177 kinderen met een mediane leeftijd van drie jaar (IQR 1-5) in de studie opgenomen. In 72% van alle episodes ging het om patiënten met een voorgeschiedenis van aanvallen en bij 53% van de episodes had men al eerder anti-epileptica gebruikt. Koorts was aanwezig in 35% van de episodes en in 31% van de gevallen werd er voor aankomst in het ziekenhuis rectaal diazepam toegediend.

Onderzoeksopzet

In een gerandomiseerde en gecontroleerde multicenterstudie werden de kinderen verdeeld in twee groepen: een groep werd behandeld met rectaal diazepam (n=110 aanvallen) en een andere groep met buccaal midazolam (n=109 aanvallen). Per centrum gebeurde de randomisatie in wekelijkse blokken met een vooraf bepaald behandelingschema. De dosering van de medicatie werd

bepaald per leeftijdscategorie: kinderen van zes tot twaalf maanden kregen 2,5 mg, van een tot vier jaar 5 mg, van vijf tot negen jaar 7,5 mg en vanaf tien jaar 10 mg. De intraveneuze bereiding van midazolam werd met een rietje tussen tandvlees en kaken in de mond gebracht.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was therapeutisch succes, gedefinieerd als beëindiging van de aanval binnen tien minuten na toediening van de medicatie, zonder dat er respiratoire depressie optrad of dat de aanval binnen het eerste uur herbegon. Respiratoire depressie werd gedefinieerd als saturatiedaling of nood aan geassisteerde ventilatie. Blijvende aanvallen na tien minuten werden behandeld met intraveneus lorazepam. De analyse gebeurde per protocol en met behulp van een logistische regressie.

Resultaten

Er was meer therapeutisch succes in de groep behandeld met buccaal midazolam (56%) dan in de groep behandeld met rectaal diazepam (27%) (OR 4,1; 95% BI 2,2 tot 7,6; $p < 0,001$). Wanneer men alleen met de eerste episodes rekening hield, waren de resultaten gelijk. Kinderen behandeld met buccaal midazolam stopten sneller met stuipen, hadden minder frequent nood aan lorazepam en minder frequent recidiverende aanvallen binnen het uur na de eerste aanval. De incidentie van respiratoire depressie was in beide groepen vergelijkbaar (5,5%).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat buccaal midazolam effectiever is dan rectaal diazepam voor kinderen die zich op de spoedgevallendienst aanmelden met een persisterende tonisch-clonische aanval. Er is geen verhoogd risico op respiratoire depressie.

Financiering

SEARCH, Derbyshire Children's Research Fund en Alder Hey Children's Hospital Research Fund

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Een belangrijke bias in deze studie is de heterogeniteit van de bestudeerde populatie. Kinderen met een eerste tonisch-clonische aanval werden gemengd met patiënten die chronische epilepsie hebben. Men analyseerde episodes, waardoor eenzelfde patiënt verschillende

malen geïncludeerd kon worden. Ook de duur van de stuipen en de al toegediende medicatie voor ziekenhuisopname waren sterk uiteenlopend. De buccale toediening van medicatie houdt eveneens een belangrijke bias in. Men controleerde niet of midazolam juist werd toegediend en geabsorbeerd, waardoor de toegediende

dosissen waarschijnlijk niet altijd vergelijkbaar zijn. Er werd gerandomiseerd in blokken en door het verschil in toedieningswijze wisten de hulpverleners in welke groep de kinderen waren ingedeeld. Al die vormen van bias konden de gemeten effectiviteit beïnvloeden.

Die methodologische tekortkomingen zijn volgens de auteurs onvermijdelijk, gezien het spoedeisende karakter van de aandoening. Het is immers zeer moeilijk om bij aanvang een onderscheid te maken tussen de verschillende presentatievormen van stuipen. Achterhalen of het kind al werd opgenomen, de behandeling randomiseren per geïncludeerd kind, zowel een rectale als een buccale behandeling (waarvan een placebo) starten en dan nog de medicatiedosis berekenen per individueel kind, zou geleid hebben tot een onaanvaardbaar uitstel van de behandeling.

Indicatie: status epilepticus

Voor het starten van de studiemedicatie was de aanval al 41 minuten bezig in de diazepamgroep en 30 minuten in de midazolamgroep. Bovendien werd ongeveer de helft van de patiënten (57% in de diazepam- en 48% in de midazolamgroep) eerder behandeld met anti-epileptica. De studie gaat dus over kinderen met een status epilepticus, die in meer dan de helft van de gevallen ontstaat uit een epilepsie die niet onder controle is met medicatie. De incidentie van epilepsie bedraagt bij kinderen 1,5% en ongeveer 10 tot 20% van de kinderen met epilepsie hebben aanvallen onder medicatie¹. De meeste aanvallen verdwijnen snel zonder behandeling, maar de kans dat een huisarts geconfronteerd wordt met een kind in status epilepticus (langer dan vijf minuten durend) is reëel. Urgente behandeling reduceert dan niet alleen de duur van de aanval, maar vermindert ook de morbiditeit en de mortaliteit².

Alternatief voor rectaal diazepam?

Omdat de meeste episodes van status epilepticus buiten het ziekenhuis beginnen, is het belangrijk dat ouders en

hulpverleners beschikken over een snelle, eenvoudige, veilige en effectieve behandeling. Een valabel alternatief voor intraveneuze therapie is rectaal diazepam, maar in sommige studies is gebleken dat die behandeling vaak leidt tot snel herval³ en respiratoire depressie⁴. Rectale toediening stuit tevens op een aantal sociale taboes. Vandaar de interesse voor andere vormen van transmucosale toediening van benzodiazepines. Andere studies vergeleken de buccale toediening van midazolam met diazepam en toonden een beter resultaat met midazolam (ongeveer 80% voor buccaal midazolam versus 60% voor rectaal diazepam)^{5,6}. Het hogere percentage therapeutisch succes voor beide behandelingen is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat deze studies buiten het hospitaal werden uitgevoerd. Kinderen die buiten het ziekenhuis met succes werden behandeld met rectaal diazepam worden immers niet meer opgenomen in de studie op de spoedopname. Misschien heeft ook de manier waarop therapeutisch succes werd gedefinieerd de cijfers van deze pre-hospitaalstudies positief beïnvloed. Dat de dosis herhaald moest worden, werd namelijk niet gezien als therapeutisch falen. In een andere studie gaf intranasale toediening van midazolam vergeleken met rectaal diazepam ook betere resultaten⁷.

Veiligheid

De in de verschillende studies gevonden incidentie van respiratoire depressie bij behandeling met rectaal diazepam varieert sterk en bovendien zijn vergelijkende studies met buccaal en intranasaal midazolam te klein om een eventueel significant verschil in ongewenste effecten waar te nemen. Ook met midazolam was de incidentie van respiratoire depressie 5%. Orale toediening houdt nog andere risico's in bij patiënten buiten bewustzijn. De afwezigheid van een slikreflex kan leiden tot aspiratie en toename van de hypoxie. Bovendien is het openen van de mond bij een tonisch-clonische aanval niet eenvoudig, waardoor men zich de vraag kan stellen of deze toedieningsvorm haalbaar is in de eerste lijn.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat buccale toediening van midazolam op een spoedgevallendienst een effectief en veilig alternatief is voor rectaal diazepam bij persisterende tonisch-clonische aanvallen bij kinderen. Er zijn echter methodologische tekortkomingen die de resultaten kunnen vertekenen. Daarbij zijn de geïncludeerde kinderen niet representatief voor een eerstelijns populatie (aanvallen duurden mediaan 30 tot 40 minuten en een derde werd reeds buiten het ziekenhuis behandeld met rectaal diazepam). Er zijn nog onvoldoende gegevens over de veiligheid. Grotere studies buiten het ziekenhuis zijn nodig om de plaats van buccale toediening van midazolam in de eerstelijnsbehandeling van status epilepticus te bepalen.

Literatuur

- Johnston MV. Seizures in childhood. In: Behrman RE, editor. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004:1994-2009.
- Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 1):S3-S8.
- Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med* 1994;23:216-24.
- Norris E, Marzouk O, Nunn A, et al. Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:340-3.
- Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:623-6.
- Camfield PR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *J Pediatr* 1999;135:398-9.
- Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002;17:123-6.

Enkelarmindex (EAI)

De verhouding van de systolische druk ter hoogte van de a. dorsalis pedis of de a. tibialis posterior en de a. brachialis.

GOLD-klasse

Klasse	Ernst van COPD	FEV ₁ (in % voorspelde waarde)
1	Mild COPD	FEV ₁ >80% en FEV ₁ /FVC<70%
2	Matig ernstig COPD	50%>FEV ₁ >80% en FEV ₁ /FVC<70%
3	Ernstig COPD	30%>FEV ₁ >50% en FEV ₁ /FVC<70%
4	Zeer ernstig COPD	FEV ₁ <30% en FEV ₁ /FVC<70%

HR

De hazard ratio (HR) is een relatief risico van een uitkomst, wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

Likelihood ratio

De positieve likelihood ratio (LR+) geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat (de aantonende kracht van een positief testresultaat).

$LR+ = \text{sensitiviteit} / (1 - \text{specificiteit})$

De negatieve likelihood ratio (LR-) geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat.

$LR- = (1 - \text{sensitiviteit}) / \text{specificiteit}$

Nakans

De nakans (achterafkans) of 'post test probability' is het risico op ziekte na het in rekening nemen van een argument (zoals een testresultaat).

NCCPC-stressscore

De Noncommunicating Children's Pain Checklist is een vragenlijst waarop ouders de aanwezigheid van dertig items bij hun kinderen scoren (0 = niet, 1 = occasioneel, 2 = vaak en 3 = zeer vaak aanwezig). De items zijn zo gekozen dat ze correleren met de pijnbeleving van het kind.

Number Needed to Harm (NNH)

De NNH geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst ten gevolge van een interventie. $NNH = 1 / ARR$ van de negatieve uitkomst (%) x 100

Number Needed to Treat (NNT)

De NNT geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval met een bepaalde uitkomst te bekomen. $NNT = 1 / ARR$ (%) x 100

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventueel werkelijk bestaande associatie aan te tonen). Een power van 80% betekent dat er 80% kans is dat de studie een bestaand effect kan aantonen.

Random effects-model

Indien er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies, kan men in een meta-analyse gebruikmaken van het random effects-model. Men neemt dan aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, niet alleen op toevalsvariantie berusten, maar ook op werkelijke variantie tussen de studies.

Rate ratio

De rate ratio is de verhouding tussen twee proporties. In de epidemiologie is dat gelijk aan de incidentie in de blootgestelde groep, gedeeld door de incidentie in de niet-blootgestelde groep.

Sensitiviteit

De proportie van werkelijk zieken bij wie een positief testresultaat is gevonden. Een test met een hoge sensitiviteit (gevoeligheid) detecteert een hoge proportie werkelijk zieken.

Specificiteit

De proportie van niet-ziekten bij wie een negatief testresultaat is gevonden. Een test met een hoge specificiteit geeft weinig foutpositieve resultaten.

Voorspellende waarde

De voorspellende waarde van een *positieve* test is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft. De voorspellende waarde van een *negatieve* test is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft.